



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑧7 EP 0 293 880 B1

⑩ DE 38 73 992 T 2

⑤1 Int. Cl.⁵
C 07 C 275/28

C 07 D 333/20

A 61 K 31/17

A 61 K 31/38

②1 Deutsches Aktenzeichen: 38 73 992.5
⑧6 Europäisches Aktenzeichen: 88 108 816.5
⑧6 Europäischer Anmeldetag: 1. 6. 88
⑧7 Erstveröffentlichung durch das EPA: 7. 12. 88
⑧7 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 26. 8. 92
④7 Veröffentlichungstag im Patentblatt: 17. 12. 92

DE 38 73 992 T 2

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
02.06.87 US 57576 05.02.88 US 147037

⑦3 Patentinhaber:
Warner-Lambert Co., Morris Plains, N.J., US

⑦4 Vertreter:
Mansmann, I., Dipl.-Chem., Pat.-Ass., 7812 Bad
Krozingen

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE

⑦2 Erfinder:
Trivedi, Bharat Kalidas, Canton Michigan 48187, US

⑤4 Blutfettererniedrigende und antiatherosclerotische Harnstoff-verbindungen.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 38 73 992 T 2

- 1 -

Die Erfindung bezieht sich auf Harnstoffverbindungen mit pharmakologischer Wirksamkeit, auf pharmazeutische Zubereitungen, welche diese Verbindungen enthalten, und auf die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung derartiger pharmazeutischer Zubereitungen. Die Erfindung betrifft insbesondere bestimmte substituierte Harnstoff- und Carbamatverbindungen, welche das Enzym Acyl-Coenzym A: Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) hemmen, diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die zur Hemmung der Absorption von Cholesterin im Verdauungstrakt oder zur Cholesterinregulierung nützlich sind.

In den vergangenen Jahren wurde der Rolle, die ein erhöhter Cholesterinspiegel im Blutplasma im Zusammenhang mit krankhaften Zuständen beim Menschen spielt, in zunehmendem Masse Beachtung geschenkt. Es hat sich gezeigt, dass Cholesterinablagerungen im Gefäßsystem die Ursache für verschiedene krankhafte Zustände, einschliesslich koronarer Herzerkrankungen bilden.

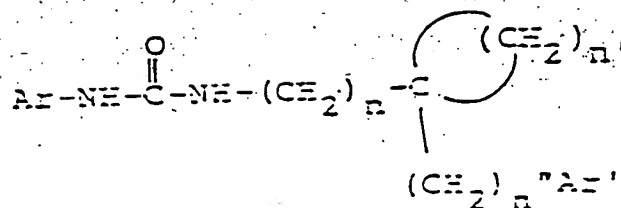
Anfänglich wurden die Studien im Zusammenhang mit diesem Problem auf die Auffindung von therapeutischen Mitteln gerichtet, welche eine Erniedrigung des Gesamtcholesterinspiegels im Blut bewirken. Es ist nun bekannt geworden, dass Cholesterin im Blut in Form komplexer Partikeln transportiert wird, wobei die Partikeln aus einem aus Cholesterinestern und Triglyceriden gebildeten Kern und einem Aussenbereich, der hauptsächlich aus Phospholipiden und verschiedenen Arten von Proteinen, welche durch spezifische Rezeptoren erkannt werden, besteht. So wird beispielsweise Cholesterin zu Stellen von Ablagerungen in Blutgefässen in Form von Lipoprotein-Cholesterin mit niedriger Dichte (LDH-Cholesterin) und in der

Gegenrichtung von diesen Stellen in Form von Lipoprotein-Cholesterin mit hoher Dichte (HDL-Cholesterin) transportiert.

Infolge dieser Entdeckungen wurde die Suche nach therapeutischen Mitteln, die den Cholesteringehalt des Serums steuern, auf die Auffindung von Verbindungen ausgerichtet, welche eine grössere Selektivität ihrer Wirksamkeit aufweisen, d.h. Verbindungen, die eine Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels im Blutserum und/oder eine Erniedrigung des LDL-Cholesterinspiegels im Blutserum bewirken. Obgleich solche Mittel eine wirksame Absenkung des Cholesterinspiegels im Serum bewirken, zeigen sie nur eine geringe oder gar keine Wirksamkeit im Hinblick auf die Steuerung der anfänglichen Cholesterinaufnahme aus der Nahrung im Körper durch die Darmwandungen.

Von den Zellen der Darmschleimhaut wird Cholesterin aus der Nahrung als freies Cholesterin absorbiert, welches durch die Wirkung des Enzyms Acyl-CoA: Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) verestert werden muss, bevor es in die Chylomikronen eingeschlossen werden kann, die dann in den Blutstrom freigesetzt werden. Dementsprechend verhüten therapeutische Mittel, welche die Wirkung von ACAT hemmen, die intestinale Absorption von aus der Nahrung stammendem Cholesterin im Blutstrom oder die Reabsorption von Cholesterin, welches zuvor durch das körpereigene Regulierungssystem in den Darm freigesetzt worden war.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Klasse von Verbindungen, die eine ACAT-hemmende Wirksamkeit aufweisen und deren Struktur der Formel



entspricht, worin

Ar unsubstituiertes Phenyl oder Naphthyl oder durch Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl oder $-\text{NR}_1\text{R}_2$, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

n Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3;

n' Null oder eine ganze Zahl von 2 bis 6;

n" Null, 1 oder 2; und

Ar' eine aus der aus unsubstituiertem oder durch Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl oder $-\text{NR}_1\text{R}_2$, wobei R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, substituiertem Phenyl, Naphthyl, Thienyl oder Pyridinyl bestehenden Gruppe ausgewählte Gruppe

bedeuten.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bilden eine Klasse von substituierten Harnstoffen mit einer hochwirksamen Aktivi-

tät als Inhibitoren des Enzyms Acyl-CoA: Cholesterin-Acyltransferase (ACAT).

In den Harnstoffverbindungen der vorliegenden Erfindung ist das erste Stickstoffatom durch ein aromatisches Ringsystem, ausgewählt aus Phenyl oder Naphthyl, monosubstituiert. Der Phenylring ist unsubstituiert oder, alternativ, durch eine, zwei oder drei Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus der aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl und $-NR_1R_2$, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, bestehenden Gruppe. Bevorzugt sind dabei Verbindungen, bei denen das aromatische Ringsystem Phenyl oder substituiertes Phenyl ist.

Das zweite Stickstoffatom in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist mit einem arylsubstituierten Cycloalkylring substituiert, welcher direkt an das Stickstoffatom gebunden oder von diesem durch ein Brückenglied aus bis zu drei Methylengruppen, d.h. $-CH_2$ -Gruppen getrennt sein kann. Der Cycloalkylring ist ein Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylring, wobei Cyclopentyl und Cyclohexyl bevorzugt sind.

Der Cycloalkylring ist ausserdem an dem gleichen Atom, das an den Stickstoff der Harnstoffgruppierung gebunden ist, oder an dem gleichen Atom, das die Verbindung zu der Methylengruppe herstellt, durch eine Arylgruppe substituiert. Als Arylgruppen kommen dabei unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl, Thienyl oder Pyridinyl in Betracht, wobei, alternativ, eine dieser Gruppen, die gegebenenfalls durch eine, zwei oder drei Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus der aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl und $-NR_1R_2$, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl

mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, bestehenden Gruppe, substituiert sein kann.

Bevorzugt unter den erfindungsgemässen Verbindungen sind diejenigen, bei denen das an den Cycloalkylring gebundene aromatische Ringsystem Thienyl oder unsubstituiertes Phenyl ist.

Beispiele für Verbindungen, die als in den Bereich der Erfindung fallend betrachtet werden, sind die folgenden Verbindungen:

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclopentyl)harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclobutyl)harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclopentyl)harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopropyl)methyl]-harnstoff;

N-(1-Phenylcyclopentyl)-N'-(2,4,6-trimethoxyphenyl)harnstoff;

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff;

N-[2,6-Bis(1-methylethyl)]-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]-harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]-harnstoff;

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]-harnstoff;

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]-harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]-harnstoff;

N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff;

N-[2-Methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[1-(2-thienyl)-cyclohexyl]harnstoff;

N-[2-(1,1-Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-N'-[1-(2-thienyl)-cyclohexyl]harnstoff;

N-[2-Methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff;

N-[2-1,1-Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff;

N-[2-Ethyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff;

N-[2-Methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-[2-(1,1-Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-[2-Ethyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff;

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff; und

N-(2,6-Dibrom-4-fluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff

Der Ausdruck "Alkyl", wie er in der Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen verwendet wird, hat die Bedeutung von verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffgruppierungen, die von einem gesättigten Kohlenwasserstoff durch Entfernen eines einzelnen Kohlenwasserstoffatoms abgeleitet sind. Beispiele für Alkylgruppen, die als in den Bereich der vorliegenden Erfindung fallend betrachtet werden, schliessen Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl und 1,1-Dimethylethyl ein.

Unter "Alkoxy" ist eine wie oben definierte Alkylgruppe zu verstehen, die über ein Sauerstoffatom an das Stamm-Molekül gebunden ist.

In jenen Fällen, in denen die Verbindungen gemäss der vorliegenden Erfindung ein basisches Stickstoffatom tragen, wenn beispielsweise Ar oder Ar' durch Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert ist, oder, wenn Ar' Pyridinyl bedeutet, sind die Verbindungen befähigt, Säureadditionssalze zu bilden.

Diese Säureadditionssalze werden ebenfalls als unter den Bereich dieser Erfindung fallend betrachtet.

Ogleich sich die Säureadditionssalze hinsichtlich bestimmter Eigenschaften, wie Schmelzpunkt und Löslichkeit, von der freien Basenform der Verbindungen unterscheiden können, werden sie hinsichtlich ihrer erfindungsgemässen Zweckbestimmung als den freien Basen äquivalent betrachtet.

Die Säureadditionssalze können aus den in Form der freien Basen vorliegenden Erfindungen erzeugt werden, indem letztere mit einem Äquivalent eine geeigneten, nicht toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Säure umgesetzt werden, worauf das für die Umsetzung und Umkristallisation des Salzes verwendete Lösungsmittel abgedampft wird, sofern erforderlich. Die freie Base kann aus dem Säureadditionssalz gewonnen werden, indem man das Salz in wässriger Lösung mit einer geeigneten Base, wie Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid und dergleichen, umsetzt.

Geeignete Säuren zur Bildung von Säureadditionssalzen von Verbindungen gemäss der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise, jedoch nicht ausschliesslich, Essigsäure, Benzoesäure, Benzolsulfonsäure, Weinsäure, Bromwasserstoffsäure, Salzsäure, Citronensäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Glutaminsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Embonsäure, Salicylsäure, Stearinsäure, Bernsteinsäure und Schwefelsäure. Die Klasse der zur Bildung von nicht toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salzen verwendbaren Säuren ist Praktikern in der pharmazeutischen Konfektionierungstechnik wohl bekannt. [Siehe beispielsweise Stephen N. Berge et al. J. Pharm. Sciences, 66:1-19 (1977)].

Ausserdem können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sowohl in nicht-solvatisierter als auch in solvatisierter Form

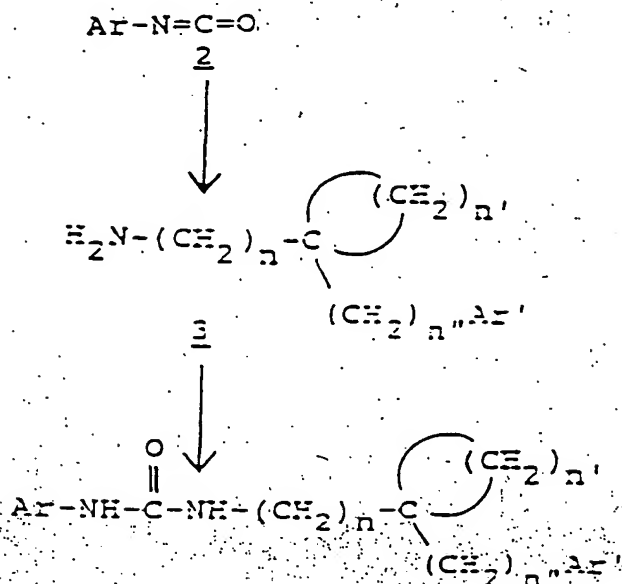
mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln, wie Wasser, Ethanol und dergleichen, vorliegen. Im allgemeinen werden die solvatisierten Formen als den nicht-solvatisierten Formen für die Zwecke dieser Erfindung äquivalent betrachtet.

Die Verbindungen der vorliegenden Verbindung werden nach der im REAKTIONSSCHEMA I dargestellten allgemeinen Methode hergestellt. Das geeignet substituierte Isocyanat 2 wird mit dem gewünschten Amin 3 umgesetzt, um die substituierten Harnstoffverbindungen gemäss der vorliegenden Erfindung zu erhalten.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem polaren aprotischen organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat, bei einer beliebigen Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

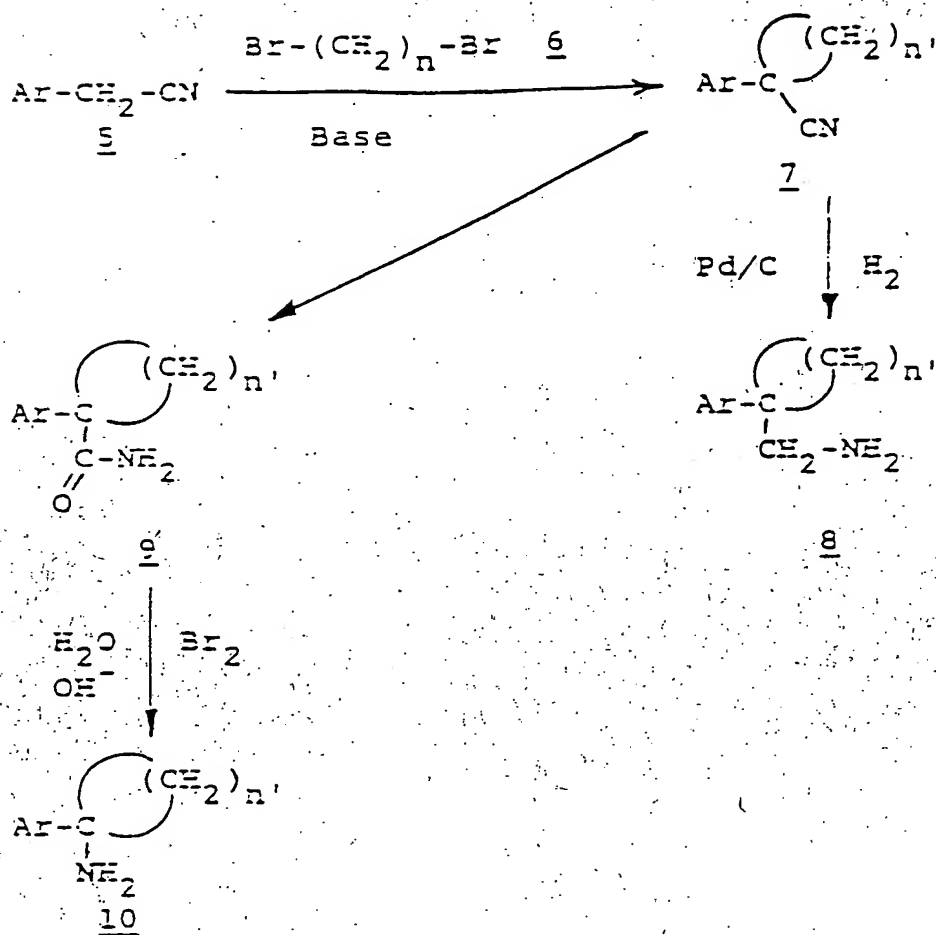
Die Reaktion lässt man ablaufen, bis die Analyse des Reaktionsgemisches, z.B. mittels Chromatographie, zeigt, dass die Umsetzung im wesentlichen vollständig abgelaufen ist. Die Reaktionsdauer kann zwischen annähernd zwei Stunden und annähernd 24 Stunden in Abhängigkeit von den im Einzelfall verwendeten Reagentien und der angewendeten Reaktionstemperatur variieren. Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Isocyanatverbindungen sind bekannt oder im Handel erhältlich oder können, sofern sie bisher nicht bekannt waren, nach bekannten Methoden aus den entsprechenden Aninverbindungen hergestellt werden.

REAKTIONSSCHEMA I



Die Aminverbindungen 3 werden nach der in J. Org. Chem., 36(9): 1308 (1971) beschriebenen allgemeinen Methode, die im REAKTIONSSCHEMA II dargestellt ist, hergestellt. Wie im REAKTIONSSCHEMA II gezeigt, wird Phenylacetonitril oder das substituierte Phenylacetonitril 5 mit dem gewünschten alpha-omega-Dibromalkan 6 in Gegenwart einer Base umgesetzt, um das Cycloalkyl 7 zu erzeugen. Diese Verbindung wird katalytisch durch Einwirkung von Wasserstoff über einem Edelmetallkatalysator reduziert, um die Aryl(aminomethyl)cycloalkanverbindung 8 zu erhalten. Die saure Hydrolyse der Verbindung 6 liefert das entsprechende Aryl(cycloalkyl)carboxamid 9, welches dann der Hofmann'schen Abbaureaktion unterworfen wird [Ber., 14: 2725 (1881)], um das Aryl(cycloalkyl)amin 10 zu erhalten.

REAKTIONSSCHEMA II



Wie aus den in Tabelle 1 aufgeführten Daten ersichtlich ist, sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wirksame Inhibitoren des Enzyms Acyl-CoA: Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) und hemmen dementsprechend die Veresterung des Cholesterins und seinen Transport durch die Zellwände der Darmwandung. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in pharmazeutischen Zubereitungen zur Hemmung der intestinalen Absorption von aus der Nahrung stammendem Cholesterin oder der Reabsorption von Cholesterin, welches durch die normale Körperfunktion in den Verdauungstrakt freigesetzt wurde, verwendbar.

In Vitro-Tests

Die Fähigkeit von repräsentativen Verbindungen der vorliegenden Erfindung, ACAT zu hemmen, wurde unter Anwendung eines In Vitro-Tests, wie er von F.J. Field und R.G. Salone in *Biochemica et Biophysica* 712: 557 - 570 (1982) näher beschrieben ist, gemessen. Der Test gibt ein Mass für die Fähigkeit einer Testverbindung, die Acylierung von Cholesterin durch Oelsäure zu hemmen, an, indem die Menge von radioaktiv markiertem Cholesterinoleat, das aus radioaktiv markierter Oelsäure in einer Gewebekultur, welche Darmmikrosomen von Kaninchen enthielt, gebildet wurde, gemessen wird.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt und werden als IC₅₀-Werte angegeben, d.h. diejenige Konzentration der Testverbindung, die erforderlich ist, um eine 50%-ige Hemmung der Ausprägung des Enzyms zu bewirken.

TABELLE 1

Verbindung von Beispiel	IC ₅₀ (mikromolar)
1	0,08
2	0,23
3	0,12
4	0,088
5	0,70
6	0,13
7	0,048
8	0,043
9	0,051
10	0,154
11	0,081
12	0,015
13	0,017
14	0,021
15	0,23
16	0,256
17	0,058
18	0,054
19	0,020
20	0,016
21	0,018
22	0,025
23	0,37
24	1,28
25	0,79
26	0,039

In Vivo-Tests

Bei der Durchführung eines als PCC bezeichneten In Vivo-Auswahltests wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten (mit einem Körpergewicht von annähernd 200 g) willkürlich in Gruppen aufgeteilt und ad libidum mit einer normalen Mischdiät (Purina Nr. 5002 von Ralston Purina Co., 711 West Fuesser Road, Mascoutah, Illinois, 62224, USA), welche mit 5,5% Erdnussöl, 1,5% Cholesterin und 0,3 bis 0,5% Cholsäure ergänzt worden war, gefüttert, wobei der Diät 0,05% der Testverbindung beigemischt wurden. Nach einer Woche wurden die Tiere mit Aether narkotisiert, worauf ihrem Herzen eine Blutprobe entnommen wurde, die mit 0,14% Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) vermischt wurde, um die Gesamtmenge des Cholesterins zu messen. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind für repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Tabelle 2 aufgeführt.

TABELLE 2

Verbindung von Beispiel	Gesamtcholesterin im Blut [mg/dl]	Änderung [%]
13	61 (Kontrolle = 224)	-73
8	60 (Kontrolle = 181)	-69

Für die therapeutische Verwendung als Mittel zur Hemmung der intestinalen Absorption von Cholesterin oder als hypolipidämische oder hypocholesterinämische Mittel werden die Verbindungen bei der Durchführung des erfindungsgemässen pharmazeutischen Verfahrens dem Patienten in Dosismengen von 250 bis 1000 mg pro Tag verabreicht. Dies entspricht einer Tagesdosis von 5 bis 20 mg/kg Körpergewicht bei einem normalen erwachsenen Menschen mit einem Körpergewicht von annähernd 70 kg. Die im Einzelfall anzuwendenden spezifischen Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten, der Schwere des zu behandelnden Zustandes und der Wirksamkeit der verabreichten Verbindung variiert werden. Die Bestimmung der optimalen Dosierungen für eine spezifische Situation liegt im Bereich fachmännischen Könnens.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen aus den Verbindungen der vorliegenden Erfindung können inerte, pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe in fester oder flüssiger Form eingesetzt werden. In fester Form vorliegende Zubereitungen schliessen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granulate, Kapseln, Cachets und Suppositorien ein.

Ein fester Trägerstoff kann aus einer oder mehreren Substanzen bestehen, die ausserdem als Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, Lösungsvermittler, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel oder Zerfallsbeschleuniger im Falle von Tabletten, wirken können. Der Trägerstoff kann ausserdem ein Einkapselungsmaterial sein.

In Pulvern ist der Trägerstoff ein feinverteilter Feststoff, der im Gemisch mit der feinverteilten aktiven Komponente vorliegt. In Tabletten ist die aktive Komponente mit dem Trägerstoff, der das notwendige Bindungsvermögen aufweist, in einem geeigneten Mischungsverhältnis vermischt und in der gewünschten Gestalt und Grösse verdichtet.

Die Pulver enthalten vorzugsweise etwa 5 bis etwa 70 Gew.-% an aktiver Komponente. Geeignete Trägerstoffe sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talcum, Lactose, Zucker, Pektin, Dextrin, Stärke, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, niedrig schmelzende Wachse, Kakaobutter und dergleichen.

Der Ausdruck "pharmazeutische Zubereitung" soll auch die Formulierung der aktiven Komponente mit einem Einkapselungsmaterial einschliessen, wobei dieses Material eine Kapsel bildet, in der die aktive Komponente (mit oder ohne einem anderen Trägerstoff) von dem Trägerstoff umgeben ist und so mit diesem in Verbindung steht. In ähnlicher Weise sind Cachets eingeschlossen.

Tabletten, Pulver, Cachets und Kapseln können als in fester Form vorliegende Dosierungsformen, die für eine orale Verabreichung geeignet sind, verwendet werden.

Zubereitungen in flüssiger Form schliessen Lösungen, die für eine orale Verabreichung geeignet sind, oder für eine orale Verabreichung geeignete Suspensionen und Emulsionen ein. Für eine orale Verabreichung geeignete wässrige Lösungen können hergestellt werden, indem die aktive Komponente in Wasser gelöst wird und gewünschtenfalls geeignete Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Stabilisierungsmittel und Verdickungsmittel zugegeben werden. Für eine orale Verabreichung geeignete wässrige Suspensionen können hergestellt werden, indem man die feinverteilte aktive Komponente zusammen mit einem viskosen Material, z.B. natürliche oder synthetische Kautschuke, Harze, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose oder andere in der pharmazeutischen Technik bekannte Formulierungsmittel, in Wasser dispergiert.

Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Form einer Dosierungseinheit vor. Bei dieser Form ist die Zubereitung in Einzeldosen unterteilt, welche geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Dosierungseinheiten können in abgepackter Form vorliegen, wobei die Packung getrennte Mengen der Zubereitung enthält, z.B. abgepackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Ampullen oder Fläschchen. Die Dosierungseinheit kann auch selbst eine Kapsel, ein Cachet oder eine Tablette sein oder es kann eine geeignete Anzahl von ihnen in abgepackter Form vorliegen.

Die nachfolgenden Beispiel sind dazu bestimmt, einen auf dem einschlägigen Gebiet der Technik versierten Fachmann in die Lage zu versetzen, die Erfindung auszuführen, und dienen der Veranschaulichung, ohne ihren in den anhängenden Ansprüchen definierten Bereich zu beschränken.

BEISPIEL 1

Herstellung von N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclopentyl)harnstoff

Zu einer Lösung von 1,0 g (0,006 Mol) 1-Phenylcyclopentylamin in 30 ml Ethylacetat wurden 0,91 g (0,006 Mol) 2,6-Dimethylphenylisocyanat hinzugefügt, worauf das Reaktionsgemisch während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt; der Rückstand wurde aus Ethylacetat-Hexan auskristallisiert und ergab 1,65 g N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclopentyl)harnstoff mit einem Schmelzpunkt bei 227 bis 229°C.

Analyse für $C_{20}H_{24}N_2O$

Berechnet: C = 77,88 H = 7,84 N = 9,08

Gefunden: C = 77,72 H = 7,83 N = 9,19

BEISPIEL 2

Herstellung von N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclobutyl)-harnstoff

Zu einer Lösung von 1,0 g (0,0057 Mol) 1-Phenylcyclobutylamin in 30 ml Ethylacetat wurden 0,84 g (0,0057 Mol) 2,6-Diethylphenylisocyanat hinzugefügt, worauf das Reaktionsgemisch während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Der ausgefallte Feststoff wurde abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet und ergab 1,46 g N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclobutyl)harnstoff mit einem Schmelzpunkt bei 227 bis 230°C.

Analyse für $C_{22}H_{26}N_2O$

Berechnet: C = 78,22 H = 8,12 N = 8,68

Gefunden: C = 78,43 H = 8,32 N = 8,89

BEISPIEL 3

Herstellung von N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclopentyl)harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 215 bis 218°C.

Analyse für $C_{22}H_{28}N_2O$

Berechnet: C = 78,53 H = 8,38 N = 8,32

Gefunden: C = 78,35 H = 8,34 N = 8,19

BEISPIEL 4

Herstellung von N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopropyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 166 bis 168°C.

Analyse für $C_{21}H_{26}N_2O$

Berechnet: C = 78,22 H = 8,12 N = 8,68

Gefunden: C = 78,13 H = 8,28 N = 8,63

BEISPIEL 5

Herstellung von N-(1-Phenylcyclopentyl)-N'-(2,4,6-trimethoxyphenyl)harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 193 bis 195°C.

Analyse für $C_{21}H_{26}N_2O_4$

Berechnet: C = 68,09 H = 7,07 N = 7,56

Gefunden: C = 67,75 H = 6,85 N = 7,34

BEISPIEL 6

Herstellung von N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 220 bis 222°C.

Analyse für $C_{19}H_{24}N_2OS$

Berechnet: C = 69,47 H = 7,36 N = 8,52 S = 9,76

Gefunden: C = 69,43 H = 7,24 N = 8,69 S = 9,87

BEISPIEL 7

Herstellung von N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 208 bis 210°C.

Analyse für $C_{21}H_{28}N_2OS$

Berechnet: C = 70,75 H = 7,91 N = 7,85 S = 8,99

Gefunden: C = 71,02 H = 8,08 N = 7,93 S = 9,08

BEISPIEL 8

Herstellung von N-(2,6-Bis(1-methylethyl)-N'-[1-(2-thienyl)-cyclohexyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 170 bis 171°C.

Analyse für $C_{23}H_{32}N_2OS$

Berechnet: C = 71,83 H = 8,38 N = 7,28 S = 8,33

Gefunden: C = 72,18 H = 8,48 N = 7,37 S = 8,6487

BEISPIEL 9

Herstellung von N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 185 bis 186°C.

Analyse für $C_{24}H_{32}N_2O$

Berechnet: C = 79,08 H = 8,84 N = 7,68

Gefunden: C = 79,42 H = 8,95 N = 7,70

BEISPIEL 10

Herstellung von N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 201 bis 202°C.

Analyse für $C_{21}H_{26}N_2O$

Berechnet: C = 78,22 H = 8,12 N = 8,68

Gefunden: C = 77,92 H = 8,05 N = 8,64

BEISPIEL 11

Herstellung von N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[1-(phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 202 bis 208°C.

Analyse für $C_{22}H_{28}N_2O_4$

Berechnet: C = 78,53 H = 8,38 N = 8,32

Gefunden: C = 78,59 H = 8,37 N = 8,46

BEISPIEL 12

Herstellung von N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 165 bis 167°C.

Analyse für $C_{23}H_{30}N_2O$

Berechnet: C = 78,62 H = 8,62 N = 7,99

Gefunden: C = 78,54 H = 8,48 N = 7,93

BEISPIEL 13

Herstellung von N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 181 bis 183°C.

Analyse für $C_{25}H_{34}N_2O$

Berechnet: C = 79,32 H = 9,05 N = 7,39

Gefunden: C = 79,01 H = 8,97 N = 7,21

BEISPIEL 14

Herstellung von N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenyl-cyclohexyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 168 bis 169°C.

Analyse für $C_{26}H_{36}N_2O$

Berechnet: C = 79,55 H = 9,24 N = 7,13

Gefunden: C = 79,31 H = 8,99 N = 7,06

BEISPIEL 15

Herstellung von N-[2-methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 230 bis 232°C.

Analyse für $C_{21}H_{28}N_2OS$

Berechnet: C = 70,74 H = 7,91 N = 7,85 S = 8,99

Gefunden: C = 70,53 H = 7,88 N = 8,03 S = 8,90

BEISPIEL 16

Herstellung von N-[2(1,1-Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 245 bis 246°C.

Analyse für $C_{22}H_{30}N_2OS$

Berechnet: C = 71,31 H = 8,16 N = 7,55 S = 8,65

Gefunden: C = 71,51 H = 8,19 N = 7,53 S = 8,43

BEISPIEL 17

Herstellung von N-[2-Methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 158 bis 160°C.

Analyse für $C_{24}H_{32}N_2O$

Berechnet: C = 79,08 H = 8,34 N = 7,68

Gefunden: C = 78,75 H = 8,89 N = 7,76

BEISPIEL 18

Herstellung von N-[1,1-Dimethylethyl]-6-methylphenyl]-N'-
[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 196 bis 197°C.

Analyse für $C_{25}H_{34}N_2O$

Berechnet: C = 79,32 H = 9,05 N = 7,39

Gefunden: C = 79,11 H = 9,27 N = 7,36

BEISPIEL 19

Herstellung von N-[2-Ethyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 178 bis 180°C.

Analyse für $C_{25}H_{34}N_2O$

Berechnet: C = 79,32 H = 9,05 N = 7,39

Gefunden: C = 79,62 H = 9,17 N = 7,47

BEISPIEL 20

Herstellung von N-[2-Methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-
[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 be-

schriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 157 bis 159°C.

Analyse für $C_{23}H_{30}N_2O$

Berechnet: C = 78,81 H = 8,62 N = 7,99

Gefunden: C = 78,48 H = 8,61 N = 7,93

BEISPIEL 21

Herstellung von N-[2-(1,1Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 196 bis 197°C.

Analyse für $C_{24}H_{32}N_2O$

Berechnet: C = 79,08 H = 8,84 N = 7,68

Gefunden: C = 78,65 H = 9,01 N = 7,58

BEISPIEL 22

Herstellung von N-[2-Ethyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 152 bis 154°C.

Analyse für $C_{24}H_{32}N_2O$

Berechnet: C = 79,08 H = 8,84 N = 7,68

Gefunden: C = 79,17 H = 9,05 N = 7,65

BEISPIEL 23

Herstellung von N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 175 bis 177°C.

Analyse für $C_{17}H_{18}N_2OSF_2$

Berechnet: C = 60,70 H = 5,39 N = 8,32 S = 9,53

Gefunden: C = 60,80 H = 5,50 N = 8,31 S = 9,62

BEISPIEL 24

Herstellung von N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 160 bis 161°C.

Analyse für $C_{19}H_{20}N_2OF_2$

Berechnet: C = 69,08 H = 6,10 N = 8,47 F = 11,49

Gefunden: C = 68,94 H = 6,09 N = 8,32 F = 11,55

BEISPIEL 25

Herstellung von N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 163 bis 165°C.

Analyse für $C_{20}H_{22}N_2OF_2$

Berechnet: C = 69,75 H = 6,43 N = 8,13 F = 11,03

Gefunden: C = 69,58 H = 6,56 N = 8,04 F = 10,87

BEISPIEL 26

Herstellung von N-(2,6-Dibrom-4-fluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff

Die Titelverbindung wurde unter Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt; Schmelzpunkt: 196 bis 198°C.

Analyse für $C_{20}H_{21}N_2OBr_2F$

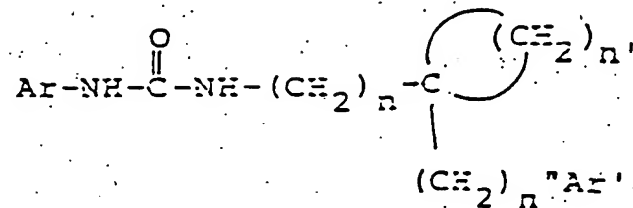
Berechnet: C = 49,61 H = 4,37 N = 5,78 Br = 33,0 F = 3,92

Gefunden: C = 49,66 H = 4,32 N = 5,68 Br = 32,72 F = 3,80

- 30 -

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel



worin

Ar unsubstituiertes Phenyl oder Naphthyl oder durch Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl oder $-\text{NR}_1\text{R}_2$, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

n Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3;

n' Null oder eine ganze Zahl von 2 bis 6;

n'' Null, 1 oder 2; und

Ar' eine aus der aus unsubstituiertem oder durch Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl oder $-\text{NR}_1\text{R}_2$, wobei R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, substituiertem

Phenyl, Naphthyl, Thienyl oder Pyridinyl bestehenden Gruppe ausgewählte Gruppe

bedeuten, oder deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

Ar gegebenenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl oder $-NR_1R_2$, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, substituiertes Phenyl

bedeutet.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin

Ar' eine aus der aus unsubstituiertem Thienyl oder Phenyl oder durch Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl oder $-NR_1R_2$, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, substituiertem Phenyl oder Thienyl bestehenden Gruppe ausgewählte Gruppe

bedeutet.

4. Verbindung, wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, ausgewählt aus der aus

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclopentyl)harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclobutyl)harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-(1-phenylcyclopentyl)harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopropyl)methyl]-
harnstoff;

N-(1-Phenylcyclopentyl)-N'-(2,4,6-trimethoxyphenyl)harn-
stoff;

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harn-
stoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harn-
stoff;

N-[2,6-Bis(1-methylethyl)]-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]-
harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]-
harnstoff;

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]-
harnstoff;

N-(2,6-Dimethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]-
harnstoff;

N-(2,6-Diethylphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]-
harnstoff;

N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)-
methyl]harnstoff;

N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)-methyl]harnstoff;

N-[2-Methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[1-(2-thienyl)-cyclohexyl]harnstoff;

N-[2-(1,1-Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-N'-[1-(2-thienyl)-cyclohexyl]harnstoff;

N-[2-Methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff;

N-[2-1,1-Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff;

N-[2-Ethyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff;

N-[2-Methyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-[2-(1,1-Dimethylethyl)-6-methylphenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-[2-Ethyl-6-(1-methylethyl)phenyl]-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]harnstoff;

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]harnstoff;

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)methyl]harnstoff; und

N-(2,6-Dibrom-4-fluorphenyl)-N'-[(1-phenylcyclohexyl)-methyl]harnstoff

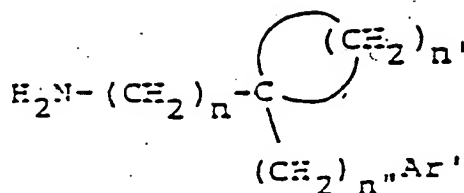
bestehenden Gruppe.

5. Pharmazeutische Zubereitung zur Cholesterinregulierung mit einem Gehalt an einer Verbindung, wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, in einer Menge, welche eine wirksame ACAT-Hemmung bewirkt, in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff.
6. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln, welche die intestinale Absorption von Cholesterin hemmen oder die Regulierung von Cholesterin bewirken.
7. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln durch Formulieren einer aktiven Komponente, wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, mit einem inerten pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff.
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, welches die folgenden Verfahrensschritte aufweist:
 - a) Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin Ar wie oben definiert ist, mit einer Verbin-

dung der Formel



worin n , n' , n'' und Ar' die oben angegebenen Bedeutungen haben, in einem polaren aprotischen Lösungsmittel bei Raumtemperatur;

- b) danach Isolierung des Produktes aus dieser Umsetzung; und
- c) Ueberführen des Isolierten Produktes, sofern erwünscht, in ein pharmazeutisch annehmbares Salz.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)